

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> : <b>C07C 19/08, A61K 31/02, C10M 105/52</b></p>		A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/12852</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>10. April 1997 (10.04.97)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/03542</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>9. August 1996 (09.08.96)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>195 36 504.6 29. September 1995 (29.09.95) DE</b></p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>MEINERT, Hasso [DE/DE]; Hafnerweg 7, D-89231 Neu-Ulm (DE).</b></p> <p>(74) Anwalt: <b>NÖTH, Heinz; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).</b></p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: SEMI-FLUORINATED ALKANES AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: SEMIFLUORIERTE ALKANE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention concerns semi-fluorinated alkanes of the general formulae R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> and R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>R<sub>F</sub>, R<sub>F</sub> being a linear or branched perfluoroalkyl group and R<sub>H</sub> being a linear or branched saturated (hydrocarbon)-alkyl group.

(57) Zusammenfassung

Semifluorierte Alkane der allgemeinen Formeln R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> und R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>R<sub>F</sub>, wobei R<sub>F</sub> eine lineare oder verzweigte Perfluoroalkyl-Gruppe und R<sub>H</sub> eine lineare oder verzweigte, gesättigte (Kohlenwasserstoff)-Alkyl-Gruppe ist.

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

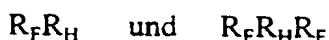
**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Oesterreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Maurenien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Semifluorierte Alkane und ihre Verwendung

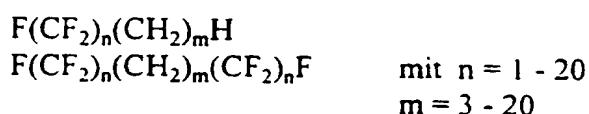
### Beschreibung

Die Erfindung betrifft semifluorierte Alkane der allgemeinen Formeln

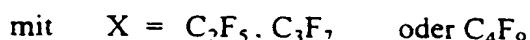


wobei  $R_F$  eine lineare oder verzweigte Perfluoralkyl-Gruppe und  $R_H$  eine lineare oder verzweigte, gesättigte (Kohlenwasserstoff)-Alkyl-Gruppe ist.

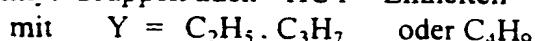
Die unverzweigten semifluorierten Alkane besitzen die Formeln



Die verzweigten semifluorierten Alkane können innerhalb der Perfluoralkyl-Gruppen auch -  
FCX<sub>2</sub>- -Einheiten



sowie innerhalb der Alkyl-Gruppen auch - HCY<sub>2</sub>- -Einheiten



enthalten.

Innerhalb einer Perfluoralkyl-Kette kann auch eine -CX<sub>2</sub>- -Gruppe, sowie innerhalb einer Alkyl-Kette auch eine -CY<sub>2</sub>- -Gruppe enthalten sein.

Endständig im Molekül kann anstelle der Perfluoralkyl-Gruppe F<sub>3</sub>C- auch eine FCX<sub>2</sub>- oder F<sub>2</sub>CX- -Gruppe

mit X = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> oder C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>

gebunden sein und ebenso kann endständig im Molekül anstelle der Alkyl-Gruppe H<sub>3</sub>C- auch eine

HCY<sub>2</sub>- oder H<sub>2</sub>CY- -Gruppe



gebunden sein.

Stets aber bleibt im Falle aller genannten Isomeren, das heißt linearen oder verzweigten semifluorierten Alkane die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome im Perfluoralkyl-Teil wie vorgegeben in den Grenzen von n = 1 - 20, auch bleibt im Alkyl-Teil die Zahl der Kohlenstoffatome in den vorgegebenen Grenzen von m = 3 - 20.

Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung dieser semifluorierten Alkane in Medizin, Pharmazie, Biologie und Technik.

Diese semifluorierten Alkane, kurz auch als Diblock-Verbindungen R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> und Triblock-Verbindungen R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>R<sub>F</sub>, oder auch als modifizierte Perfluorcarbone bezeichnet, können sowohl in den Perfluoralkyl-Gruppen als auch in den Alkygruppen linear oder verzweigt sein, wobei im Falle

**ERSATZBLATT (REGEL 26)**

der Isomeren die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome im Perfluoralkylteil in den vorgegebenen Grenzen von  $n = 1\text{--}20$  und im Alkylteil die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den vorgegebenen Grenzen von  $m = 3\text{--}20$  bleibt.

Diese semifluorierten Alkane können als medizinische Hilfsmittel, Arzneimittel für die Augenheilkunde, als Glaskörpersubstitut, als Dermatikum zur Unterstützung des Sauerstofftransports in der Haut, zur Instillations- bzw. Flüssigbeatmung bei chirurgischen Eingriffen bzw. im medizinischen Notfall, zur erleichterten Respiration von Tauchern und als reibungsmindernde Additive für Schmieröle und Wachse verwendet werden.

Diese patentwürdig vorgeschlagenen Verbindungs-Typen sind analog den Perfluorcarbonen (Verbindungen, die nur aus Kohlenstoff-Fluor-Bindungen bestehen) chemisch, physikalisch und physiologisch inert und somit untoxisch.

Gegenüber den Perfluorcarbonen sind die semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkane völlig anders aufgebaut. Sie bestehen aus geschlossenen Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppen,  $-(CH_2)_n-$  bzw.  $-(CHR_H)_n-$ , bzw.  $-(CH_2)_nH$ , die direkt an Perfluoralkyl-Gruppen,  $-(CF_2)_m-$  bzw.  $-(CF_F)-$  bzw.  $-(CF_2)F$  gebunden sind. Dabei kann der Perfluoralkyl-Teil auch mit einer  $(CR_FR_FF)-$  Gruppierung beginnen und mit einer  $(CR_HR_H)-$  Gruppierung enden. Innerhalb einer Perfluoralkyl-Kette kann auch eine  $-R_FCR_F-$ -Gruppe, sowie innerhalb einer Alkyl-Kette kann auch ei-

$-R_HCR_H-$ -Gruppe gebunden sein.

Bei diesen Verbindungs-Typen kann eine intramolekulare HF-Abspaltung unter Ausbildung fluoroelischer Doppelbindungen nicht stattfinden. Im Gegenteil, die geschlossene Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppierung wirkt noch bindungsverstärkend auf die ohnehin sehr festen C-F-Bindungen im Perfluoralkyl-Teil der jeweiligen Verbindung.

Die semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkane sind farblose Flüssigkeiten oder Festkörper. Sie werden nicht von starken Säuren oder Laugen oder Oxidationsmitteln oder Nukleophilen angegriffen, ebenso wenig findet ein metabolischer oder katabolischer Angriff statt. Auch physikalisch verhalten sich die semifluorierten Alkane wie modifizierte Perfluorcarbone, wobei mit zunehmender Molekülmasse die Siedepunkte und Schmelzpunkte ansteigen (s. Tab. 1). Semifluorierte Alkane besitzen ähnlich den reinen Perfluorcarbonen eine hohe Löslichkeit für Gase, u.a. für  $O_2$  und  $CO_2$  (ca. 40-50 bzw. 130-150 vol.%).

Analog den Perfluorcarbonen und den Kohlenwasserstoffen sind die semifluorierten Alkane in Wasser kaum bis nicht löslich.

Jedoch lassen sie sich mittels wirksamer nichtionischer Tenside (Fluortenside, Verbindungen mit fluorophilem Kopf und hydrophilem Schwanz, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere, Pluronics® oder Phospholipide, wie Eilezithin oder Sojalezithin, u.a.) oder ionischer Tenside unter Zuhilfenahme von physikalischen Emulgierungsverfahren (Ultraschall- bzw. Gaulin-Homogenisatoren) in teilchenstabile Emulsionen mit Partikelgrößen von ca. 100-300 nm analog [1] überführen.

Zum Unterschied zu den Perfluorcarbonen sind die semifluorierten Alkane, abhängig vom jeweiligen  $R_F$ - bzw.  $R_H$ -Anteil, sowohl in Perfluorcarbonen und Derivaten von Perfluorcarbonen (höhermolekulare perfluorierte Ether, Hostinert®, Fomblin® u.a.) [1-4] als auch in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten und dabei Verbindungen mit höheren Alkylgruppen-Anteilen (z.B. flüssige Paraffine, Silikonöle, Fettsäure-Ester u.a.) löslich. Dabei steigt mit steigendem Perfluoralkyl-Anteil die Löslichkeit in den Fluorcarbon-Systemen, während mit steigendem Alkyl-Anteil die Löslichkeit in den Kohlenwasserstoff-Systemen zunimmt, und umgekehrt. In Lösungen von semifluorierten Alkanen, insbesondere von semifluorierten lineareren Alkanen, in Kohlenwasserstoffen können lamellare Doppelschichten vorliegen, wobei unter bestimmten

Voraussetzungen, z.B. in Abhängigkeit vom Konzentrationsverhältnis oder beim Abkühlen, die zuvor homogenen, optisch klaren Lösungen in opake Gele übergehen. Beim nachträglichen Erwärmen werden wieder die homogenen Lösungen erhalten. Die Gelbildung beruht darauf, daß die Lösungsmittel-Kohlenwasserstoffe von den Diblock-Doppelschichten der  $R_F R_H S$  aufgenommen werden [3,4].

Im Gegensatz zu den Perfluorcarbonen (Dichten 1.8 - 2.0 g/cm<sup>3</sup>) liegen die Dichten der semifluorierten Alkane mit Werten zwischen 1.1 bis 1.7 g/cm<sup>3</sup> wesentlich niedriger, dadurch bedingt, daß diese Moleküle einen hohen Anteil an Kohlenwasserstoff-Gruppierungen, enthalten.

Andererseits besitzen die vorgeschlagenen Verbindungen die vorzüglichen Eigenschaften der Perfluorcarbone hinsichtlich ihrer Grenzflächenspannung gegen Wasser ( $R_F R_H$  50-58 mN/m bei 20 °C) und der außerordentlich niedrigen Oberflächenspannung ( $R_F R_H$  15-22 mN/m bei 20 °C), dadurch bedingt, daß am Molekülende Perfluoralkylgruppen gebunden sind.

Wenn in Lösungen der zuvorgenannten Kohlenwasserstoffe und deren Derivaten mit semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkanen aufgrund von relativ hohen Dichteunterschieden (dann gegeben, wenn semifluorierte Alkane mit hohem Perfluoralkylanteil verwendet werden) bei längerem Stehen eine Entröpfelung eintritt, läßt sich durch einfaches Schütteln die homogene, optisch klare Lösung wieder herstellen.

Die semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkane werden durch Umsetzung von Perfluoralkyl-iodiden mit Alkenen oder  $\alpha,\omega$ -Dienen, nach HI-Eliminierung und abschließender Hydrierung mittels H<sub>2</sub>/Raney-Nickel im Hochdruckverfahren [5] oder durch Hydrierung mittels Platin-Kontakt [6] oder mittels Tributylzinnhydrid [4] gewonnen (s. Anhang: Beispiele für Synthesen semifluorierte Diblock- und Triblockalkane).

Die dabei erhaltenen Produkte für die vorgeschlagenen Einsatzgebiete können in bevorzugter Weise noch hochgereinigt werden. Dazu werden die semifluorierten Alkane analog [7] zunächst mit saurer Permanganatlösung behandelt, danach werden sie mit einem Gemisch von starker wäßriger Kalilauge (4-8 n), CaO bzw. BaO, und einem nukleophilen Agenz (z. B. sekundäres Amin) bei 150-180 °C ca. 72 Stunden lang am Rückfluß erhitzt oder autoklaviert. Das Umsetzungsprodukt wird abschließend mittels Scheidetrichter von der wäßrigen alkalischen Phase, die gegebenenfalls noch Alkohol enthält, und der Aminphase abgetrennt, mehrmals nacheinander mit verdünnter Mineralsäure, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, destilliertem Wasser, wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und wasserfreiem CaCl<sub>2</sub> behandelt und über eine leistungsfähige Kolonne fraktioniert destilliert. Die so behandelten semifluorierten Alkane sind gemäß IR-, <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>19</sup>F-NMR-, GC-/MS-Spektroskopie frei von Gruppierungen, die unter intramolekularer HF-Eliminierung zur Bildung toxischer olefinischer Nebenprodukte führen könnten.

Als quantitatives Verfahren zur Bestimmung von Gruppierungen, die zur intramolekularen HF-Abspaltung oder zum Austausch eines am Kohlenstoff gebundenen Fluoratoms mittels eines nukleophilen Agenz führen können, eignet sich nach [7] die Bestimmung von ionisierbarem Fluorid bei der Reaktion des Probenmaterials mit Hexamethylendiamin in Nonan bzw. Dekan durch mehrstündigtes Erhitzen bei 120 - 150 °C, wobei eventuell freigesetztes Fluorid mittels einer ionensensitiven Elektrode erfaßt wird. Nach dem Reinigungsverfahren waren demzufolge keine Fluoridionen mehr nachweisbar (Erfassungsgrenze für die Fluoridkonzentration  $\leq 10^{-5}$  mol l<sup>-1</sup>). Die hochgereinigten semifluorierten Alkane zeigen keine Proliferationshemmung bezüglich DNS- und Proteinsynthese an HeLa- oder Molt4- oder HEP<sub>2</sub>-Zellkulturen. Damit sind die erfundungsgemäß genannten semifluorierten Alkane für medizinische, pharmazeutische und biologische Zwecke direkt einsetzbar.

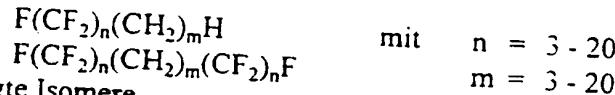
Die semifluorierten Alkane gemäß der Erfindung können vielseitige Verwendung finden, nämlich die Verwendung linearer oder verzweigter semifluorierten Alkane als medizinische Hilfsmittel.

tel. als Arzneimittel für die Augenheilkunde, als Glaskörpersubstitut, als Dermatikum, zur Intubations-Flüssigbeatmung und als reibungsmindernde Additive für Schmieröle und Wachse.

Es ist bekannt, daß sich flüssige Perfluorcarbone aufgrund ihrer hohen Dichte und geringen Oberflächen- und Grenzflächenspannung als Behandlungsflüssigkeit zur Wiederanlegung (Entfaltung) abgelöster Netzhaut an die Aderhaut des Auges eignen [8, 9]. Allerdings eignen sich Perfluorcarbone aufgrund ihrer hohen Dichte und des damit gegebenen hohen Druckes auf die Korroidschicht nicht zur Dauertamponade.

Es ist weiterhin bekannt, daß durch die Verwendung modifizierter Perfluorcarbone der nachteilige Effekt der zu hohen Dichte gegenüber reinen Perfluorcarbonen umgangen werden kann [10], allerdings werden hierbei nur Diblock- und Triblock-Verbindungen mit  $R_F = CF_3$  und  $C_2F_5$  und  $R_H = CH_3(CH_2)_n$  mit  $n = 2-10$  verwendet.

Eine Erweiterung der Verwendbarkeit haben die erfundungsgemäßen Diblock- und Triblock-Verbindungen der im Anspruch 1 aufgeführten semifluorierten Alkane, insbesondere auch der Typen



sowie deren verzweigte Isomere

deshalb, weil mit der Verlängerung sowohl  $R_F$ - als auch des  $R_H$ -Anteils im Molekül die Löslichkeiten in Perfluorcarbon- sowie in Kohlenwasserstoff-Systemen signifikant erweitert werden. Die flüssigen Vertreter der semifluorierten Alkane (s. Tabelle 1, 2) können aufgrund ihrer vorzüglichen physikalischen Eigenschaften direkt zur Entfaltung der Netzhaut verwendet werden, sie eignen sich als sehr beständige farblose Flüssigkeiten vorzüglich zur Laserkoagulation, weil keine Zersetzungspprodukte bei der Laserbestrahlung entstehen.

Die erfundungsgemäßen semifluorierten Alkane eignen sich zur Netzhautentfaltung ebenso wie die reinen Perfluorcarbone [8, 9] und die in [10] beanspruchten modifizierten Perfluorcarbone. Ferner sind die erfundungsgemäßen linearen oder verzweigten semifluorierten Alkane, insbesondere wenn sie einen relativ hohen Alkylanteil,  $-(CH_2)_n$  bzw.  $-(CH_2)_nH$  bzw. deren  $R_H$ -substituierte Isomere, besitzen, wegen ihres Lösevermögens von Arzneimitteln sowie wegen ihrer Anfärbarkeit für die Augenheilkunde besonders geeignet.

Die vorgeschlagenen semifluorierten Diblock- bzw. Triblock-Alkane mit einem hohen  $R_F$ -Anteil sind gut löslich in den zur Netzhautentfaltung bislang verwendeten Perfluorcarbonen [11, 2], so daß zur Netzhautentfaltung auch Variationen bezüglich der Dichten und des Grenzflächenverhältnis möglich sind, wenn homogene Gemische von semifluorierten Alkanen mit Perfluorcarbonen appliziert werden.

Außerdem eignen sich die semifluorierten Alkane gemäß der Erfindung, insbesondere die Diblock-Verbindungen des Typs  $R_F R_H$  mit einem hohen  $R_H$ -Anteil, als Lösungsmittel für in der Augenheilkunde zu verwendende Arzneimittel.

So sind z.B. unter anderem Medikamente, wie 5-Fluoruracil, Retinol® oder Daucomycin, darin mäßig bis gut löslich.

Im Falle des Retinols ist die Lösung farbig und damit gut sichtbar. Dies ist für den Chirurgen vorteilhaft beim Manipulieren mit der Entfaltungsflüssigkeit bei der Netzhautentfaltung.

Es ist bekannt, zur postoperativen Tamponade eine Kombination von Perfluorphenanthren, Vitreon® und Silikonöl zu verwenden [12]. Weil aber aufgrund der Unlöslichkeit des Perfluorcarbons im Silikonöl eine solche Kombination aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten unter-

schiedlicher Dichten besteht. ergeben sich in dem realen System eines bewegten Auges zwangsläufig Schwierigkeiten bezüglich Durchsichtigkeit und „Emulsifizierung“ an der Grenzfläche der beiden Tamponade-Flüssigkeiten.

Demgegenüber besitzen die semifluorierten Alkane der Erfindung. insbesondere die linearen Vertreter des Typs  $R_F R_H$ . eine gute Löslichkeit in Silikonölen. Die semifluorierten Alkane sind umso besser in Silikonölen löslich je höher der  $R_H$ -Anteil ist. So sind z.B. in den für die Silikonöl-Tamponade meistens verwendeten Silikonölen mit 5000 mPa's oder 1000 mPa's die flüssigen semi-fluorierten Diblock-Verbindungen  $C_6F_{13}C_8H_{17}$ , oder  $C_4F_9C_5H_{11}$  oder  $C_2F_5C_8H_{17}$  homogen löslich. Beispielsweise lösen sich diese  $R_F R_H$ s im Silikonöl 1000 mPa's in Verhältnissen 2:1 bis 1:2. Mit steigender Viskosität des Silikonöls nehmen die Löslichkeiten ab.

Damit ergibt sich vorzüglich eine völlig neue Anwendung für derartige homogene Lösungen von  $R_F R_H$ s in Silikonölen. aufgrund der damit gegebenen einstellbaren niederen Dichten (1,0-1,3) und der wählbaren Grenzflächen- bzw. Oberflächenspannungen (s. Tab. 3), zur Langzeit-Tamponade.

Weil die semifluorierten Alkane Lösevermittler für Perfluorcarbone sind, ist es auch möglich, Lösungen von Perfluorcarbonen in semifluorierten Alkanen. insbesondere des Types  $R_F R_H$ , mit den entsprechenden Silikonölen in homogene. optisch klare Systeme zu überführen und diese dann zur Tamponade zu verwenden.

Weiterhin ist mit diesen semifluorierten Alkanen. insbesondere den linearen  $R_F R_H$ s mit relativ großem  $R_H$ -Anteil, ein vorzügliches Verdünnungs- und Auswaschmittel für Silikonöle nach einer Silikonöl-Netzhauttamponade gegeben. Um Silikonöle weitestgehend aus dem Auge zu entfernen, ist man bisher allein auf deren Extraktion mittels Kanüle und Spritze angewiesen.

Es ist bekannt, den Sauerstoffstatus der Haut dadurch zu beeinflussen, daß durch biologisch inerte sauerstofflösende Perfluorcarbone zusätzlich und unabhängig von vaskulärem System des lebenden Organismus Sauerstoff für die Stoffwechselvorgänge in der Haut zur Verfügung gestellt wird. In [13] wird die Verwendung von Perfluorcarbonen zur Behandlung von Hautverletzungen und Wunden, insbesondere von Verbrennungen, beansprucht, wobei das sauerstoffhaltende Perfluorcarbon entweder direkt oder als Emulsion auf die Haut, auf Verbände oder ähnliche Mittel gebracht wird.

In [14] wird die Herstellung eines Gels mit Gastransport-Eigenschaften zur Anwendung auf der Haut beschrieben, wobei z.B. ein Perfluorcarbon mittels eines Tensides und Emulgierverfahrens zunächst in ein Gel überführt und abschließend eine aufwendige Trennung zwischen der Gelphase und der wässrigen Phase erfolgt. Dieses Gel wird in geeigneten Formulierungen auf der Haut angewendet, und es wirkt dort, ohne jedoch das Stratum corneum zu durchdringen.

In [15] wird ein Perfluorcarbon-haltiges Ein-Phasen-System beschrieben, das als isotrope oder an-isotrope Formulierung im kosmetischen Bereich und als Dermatikum als Sauerstofftransporteur wirken kann. Dabei werden Perfluorcarbonen mit einer maximalen Konzentration von 50 % mit perfluorierten Emulgatoren vom Alkansulfonsäureamid-Typ in Gegenwart eines aliphatischen Alkohols als Hilfsemulgator in Wasser emulgiert.

In [16, 17] wird ein Dermatikum beschrieben, das zur Unterstützung des Sauerstofftransports in der Haut aus asymmetrischen lamellären Aggregaten besteht, die sich aus Phospholipiden mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% aufbauen, die in ihrem Kern im Unterschied zu den gut bekannten wässrigen Liposomen Perfluorcarbonen oder Gemische im Bereich von 1 bis 100 % w/v in einem für die dermatologische Anwendung geeigneten Trägerstoff enthalten.

Bei den bekannten Systemen werden als Perfluorcarbonen aliphatische, geradkettige und verzweigte Perfluoralkane, mono- oder bicyclische ggf. fluoralkylsubstituierte Perfluorcycloalkane.

per-fluorierte aliphatische oder bicyclische Amine. Bis-(perfluoralkyl)-ethene oder deren Gemische beschrieben, wobei aus dieser Gruppe Perfluordekalin, Perfluor-butyltetrahydrofuran, Perfluortri-butylamin, Perfluoroktylbromid, Bis-Fluor(butyl)-ethen oder C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>-Perfluoralkane bevorzugt werden. Die Penetration in die Haut soll dabei über die Carrier-Struktur der Phospholipid-Aggregate, insbesondere aber über die Perfluorocarbone gemäß deren kritischer Löslichkeits-Temperatur in n-Hexan, dem sog. CST-Wert, gesteuert werden. Je tiefer der CST-Wert umso besser sei die Penetration. Dabei liegen die CST-Werte der in diesem Anspruch vorzugsweise genannten Perfluorcarbone alle oberhalb +22 °C.

Demgemäß wird ein Dermatikum auf der Basis semifluorierter Diblock- oder Triblock-Alkane, insbesondere der erfindungsgemäßen flüssigen, unverzweigten Verbindungen des Typs R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> vorgeschlagen, die vorzügliche Systemlösungen darstellen. Wie eingangs erwähnt, sind die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten sehr gut bis mäßig löslich, wobei die Löslichkeit mit steigendem R<sub>H</sub>- bzw. fallendem R<sub>F</sub>-Anteil des semifluorierten Alkan ansteigt. Beispielsweise lösen sich u.a. die Verbindungen C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> und C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> in dünn- bis dickflüssigen Paraffinen, die als pharmazeutische Öle bzw. Hilfsmittel (60-230 mPa s), Pumpenöle oder Motorenöle Verwendung finden. Mit zunehmender Viskosität des Paraffinöls nimmt die Löslichkeit ab, doch auch in Vaseline werden R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>s mit langem R<sub>H</sub>-Teil noch aufgenommen. Gegebenenfalls lässt sich der Lösevorgang durch Zuhilfenahme physikalischer Emulgiermethoden (Ultraschall- bzw. Gaulin-Homogenisator bzw. Ultraturrax-Dispergiergerät) beschleunigen bzw. erleichteren.

Auch sind diese R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>s wie schon erläutert, in Silikonölen löslich.

Damit ist auch ohne Zuhilfenahme von Emulgatoren bzw. Tensiden die Erstellung eines gastransportierenden Dermatikums oder einer Salbe gegeben, wobei der Sauerstoff- bzw. Kohlendi-oxidtransport auf deren sehr guter Löslichkeit im semifluorierten Alkan beruht.

Auch lassen sich, wie bereits erwähnt [3] Lösungen von semifluorierten Alkanen des Types R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> in Kohlenwasserstoffen darstellen, die unterhalb einer charakteristischen Übergangstemperatur in einen viskosen Gelzustand übergehen. Derartige Gele werden z.B. gebildet von F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H mit n = 12 und m = 8-20 in Dekan als Lösungsmittel oder mit n = 10 und m = 12 in Oktan, Dekan, Dodekan, Tetradekan, Hexadekan bzw. Cyclodekan als Lösungsmittel. Die Übergangstemperaturen homogene, dünnflüssige Lösung/viskoses Gel sind für diese Systeme in Tabelle 4 angegeben, sie liegen für den beanspruchten Verwendungszweck in einem angepassten, optimalen Bereich der Haut- bzw. Zimmertemperatur.

Die Gewebepenetration wird von der Lipophilie des Sauerstoffträgers bedingt. Perfluorcarbone sind weit weniger lipophil als die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane, wobei deren Lipophilie auf dem R<sub>H</sub>-Teil des Moleküls beruht. Damit übereinstimmend liegt der für die Penetration in die Haut interessante CST-Wert bei den semifluorierten Alkanen des Types R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> durchweg unter -22° C, während er für die meisten Perfluorcarbone oberhalb +20° C liegt.

Somit für die sehr schnelle Aufnahme in den corialen Bereich der Haut sowie in angrenzendes Gewebe bei Verwendung der erfindungsgemäß beanspruchten R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>s ein signifikanter Vorteil gegenüber allen in [13-17] beschriebenen Perfluorcarbon-Verbindungen gegeben.

Bereits die Sättigung mit dem Sauerstoff atmosphärischer Luft bietet eine höhere Sauerstoffs Kapazität als alle vergleichbaren bekannten Systeme. Dabei erfolgt die Sauerstoffabgabe an unterversorgtes Gewebe über eine topische Applikation.

Wie eingangs beschrieben, lassen sich die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane sehr leicht mittels biokompatibler Emulgatoren (natürliche Phospholipide, wie Soja- oder Eilezithin oder synthetisch herstellbare Lezithine, oder Phospholipid-Mischungen mit einem Anteil von 60-98 % an Phosphatidylcholin oder Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer, Pluronic®, u.a.) unter

Zuhilfenahme physikalischer Emulgiermethoden (Ultraschall- bzw. Gaulin-Homogenisator, Ultradurax-Dispergiergerät) sehr leicht zu stabilen, wässrigen Emulsionen des o/w- und w/o-Types mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten verarbeiten. Damit stellen die so aufgebauten Systeme die wirksame, gastransportierende Substanz in Salben, Cremes, Pasten, Lotionen und anderen wässrigen/oder alkoholischen dermatologischen Formulierungen sowie in Puder dar. Das erfindungsgemäße Dermatikum kann auf Verbände, Pflaster, zur Wundabdeckung und auf sonstige mit der Haut in Berührung kommende Mittel aufgebracht werden.

Eine sinnvolle Anwendung ist gegeben für Sauerstoff-untersorgtes Fettgewebe (Cellulitis) und für arteriosklerotisch bedingte Mangelversorgung (Raucherbein usw.) sowie zur Behandlung von Brandverletzten, wobei das geschädigte Gewebe über längere Zeit mit den erfundungsgemäßen Salbengrundlagen bedeckt bleibt und dabei mit Sauerstoff versorgt wird. Durch die Sauerstoffversorgung durch die Abdeckschicht wird eine Anoxie des darunterliegenden Gewebes verhindert. Daneben wird die körpereigene Collagenerzeugung stimuliert, die wegen der Oxidation von Prolin zu Hydroxyprolin ein O<sub>2</sub>-verbrauchender Prozess ist. Die in-vivo-Erzeugung von Collagen steht u.a. in direktem Zusammenhang mit der Heilung von Hautverletzungen.

Die erfundungsgemäß genannten Pasten- bzw. Salbengrundlagen dienen auch zur Dekubitusprophylaxe und -therapie bei langliegenden Patienten, z.B. bei Querschnittslähmung, Langzeitbeatmung nach Intoxikationen, Polytrauma oder Organinsuffizienz.

Weiterhin dienen die erfundungsgemäßen Salbengrundlagen zum Kontaktenschutz bei aggressiven Hautkontakteen zur Vermeidung der Kontaktdermatitis.

Es ist bekannt, daß Sauerstoff-gesättigte flüssige Perfluorcarbone, z.B. Perfluordekalin, bei bestimmten chirurgischen Eingriffen derartig verwendet werden, daß über einen bis zur Luftröhre eingeführten Tubus dieses Perfluorcarbon direkt in die Lunge und damit ins Alveolarsystem eingebracht wird. Die Respiration wird dabei über das O<sub>2</sub>-gesättigte Perfluorcarbon gewährleistet. Ein Zusammenfallen der Lunge wird gleichzeitig verhindert.

Der Einsatz einer Intubations-Flüssigbeatmung mit Hilfe der erfundungsgemäßen semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkane bei erleichterter Respiration auch für die Entfaltung von Atektase-Lungen, bei Lungenobstruktionen zur Entfaltung der kallapierten Lungen, sowie bei der bislang noch nicht genannten, der Taucheratmung analogen, Beatmung von Raumfahrern ist möglich.

Diese Flüssigatmung ist mit Hilfe der erfundungsgemäßen semifluorierten Alkane auch bei Tauchern möglich. Dabei kann über den Tubus das in die Lunge gebrachte O<sub>2</sub>- bzw. CO<sub>2</sub>-transportierende Medium über ein Kreislaufsystem mittels eines Oxygenators ständig mit O<sub>2</sub> angereichert und von CO<sub>2</sub> mittels eines entsprechenden CO<sub>2</sub>-Rückhaltesystems befreit werden.

Ein derartig versorgter Taucher muß nicht mehr Luft bzw. Sauerstoff über Pressluftflaschen einatmen und verbrauchte Luft über ein Ventilsystem ausatmen. Die Ventilgeräusche und die austretenden Gas- bzw. Luftblasen machen den Taucher über sensible Sonarsysteme auffindbar.

Bei der bekannten Flüssigatmung sind sowohl bei chirurgischen Eingriffen als auch im Falle von Tauchern Schwierigkeiten insofern gegeben, als durch die hohe Dichte des Perfluorcarbons (ca. 1.8-2.0 g/cm<sup>3</sup>) die Atmung bzw. der Transport des O<sub>2</sub>- bzw. CO<sub>2</sub>-transportierenden Mediums seitens des geschwächten oder gestreßten Körpers erschwert wird.

Der erfundungsgemäße Vorteil besteht in der Verwendung der leicht beweglichen, flüssigen semifluorierten Alkane, insbesondere C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, (Kp 220 °C), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, (Kp 131 °C), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, (Kp 159 °C), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, (Kp. 138 °C), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, (Kp 200 °C), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, (Kp 115 °C), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, (Kp 180 °C). Bei der den Perfluorcarbonen analogen

Gaslöslichkeit ( $R_F R_H$ : bzw.  $R_F R_H R_F$  ca. 45-52 vol.% O<sub>2</sub>, 145-150 vol.% CO<sub>2</sub>) beträgt die Dichte der vorgeschlagenen flüssigen semifluorierten Alkane nur 1.1-1.5 g/cm<sup>3</sup> (25 °C).

Für die genannten und noch kaum bekannten Methoden der Instillations- bzw. Flüssigbeatmung sind die Vorteile bei der Verwendung der vorgeschlagenen semifluorierten Alkane gegenüber den ansonsten hierfür nur denkbaren Perfluorcarbonen somit eindeutig in einer erleichterten Respiration gegeben.

Es ist bekannt, Schmierölen und Wachsen Perfluorcarbone und Perfluorcarbon-Derivate als Reibungsminderer zuzusetzen. Es ist auch bekannt, hochbeanspruchte Wandmaterialien mit dünnen Überzügen von Fluorpolymeren zur Reibungsminderung auszukleiden.

In [18] werden reibungsmindernde Additive für Motoröle, Pumpenöle und Silikonöle, bestehend aus 0.1 bis 10 gew.% Perfluoralkylether oder -thioether der Formel R-X-R<sub>1</sub> (R = C<sub>4-10</sub>-perfluoralkyl oder C<sub>n</sub>F<sub>2n-1</sub> (n = 8-10); X = S oder O; R<sub>1</sub> = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>12-25</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt) beschrieben.

In [19] werden Schmiermittel-Additive auf Basis mono- oder oligomerer fluorierter Kohlenwasserstoffe beschrieben, die neben CF-Bindungen auch Bindungen mit schwächer gebundenen Bindungspartnern, wie Cl, OH, OR, SH und SR, enthalten, wobei R ein Amin und/oder NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ba<sup>2+</sup>- oder Zn<sup>2+</sup>-Salz von Monofluorophosphaten oder Fluorophosphonaten bedeutet. Ein solches Schmiermittel kann auch ein nichtionisches Fluortensid, C<sub>n</sub>F<sub>2n-1</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>H mit n = 8-11 und m = 1-4, als Emulgiermittel enthalten. Das Additiv wird als brauchbar für Metall-Metall-Flächen in Maschinen beschrieben.

In [20] wird die Verwendung von Fluorestern, synthetisiert aus aliphatischen zweibasigen Säuren und fluorierten Alkoholen, als Additive für temperaturbeständige ölige und wachsige Schmiermittel zur Verschleißminderung von Stahlflächen beschrieben.

Nach [21] führt die Gegenwart chemosorbierter, hydrophober Schichten aus Fluortensiden oder Perfluorestern zur Reibungsminderung von Stahl gegen Stahl.

In [22] werden niedermolekulare Perfluoralkylether als Schmiermittel für extrem niedrige Temperaturen, z.B. im Weltall, beschrieben.

In [23] wird die tribologische Reaktion von Perfluoralkylpolyether-Ölen mit Stahl unter Hochvakuumbedingungen bei Raumtemperatur untersucht und dabei gefunden, daß infolge tribologischer Reaktionen Metallfluoride gebildet werden, die ihrerseits katalytisch auf die Zersetzung des Perfluorethers wirken. Darüber hinaus wirken die an der Reibungsbahn gebildeten Fluoride als Grenzschichten bei gleichzeitiger Verringerung des Reibungskoeffizienten.

Nach [24] werden Oligomere von fluorierten Olefinen des Types

X(CF<sub>2</sub>)<sub>2-16</sub>-O<sub>0</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> oder -CH=CH<sub>2</sub>, (X = H oder F), als Schmier- oder Gleitmittel für Skisohlen, als Hilfsmittel zur Applikation von Fluoralkanwachsen und als Schmiermittel zur Formgebung und Extrusion von Polyethen beschrieben.

Beispielgebend für eine Reihe von Publikationen über die Aufbringung dünner Schichten von Fluorpolymeren auf Stahl, Keramik oder anderen anorganischen Materialien und den reibungsmindernden Effekt derartig präparierter Oberflächen wird in [25] beschrieben. Dabei vermindert die Anwendung von Plasma-Polymerfilmen die Reibung gleitender Teile, z.B. in Verbrennungskammern, signifikant.

Demgegenüber weisen die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane gegenüber den bekannten Verbindungen vorzügliche Eigenschaften als reibungsmindernde Additive für hochbeanspruchte Schmieröle, Wachse, Hydraulik- und Kompressorflüssigkeiten auf.

Wie eingangs beschrieben, sind semifluorierte Alkane physikalisch, chemisch und physiologisch inert. Durch die geschlossenen Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppen,  $-(CH_2)_m$ - bzw.  $-(CHR_H)_m$ - bzw.

$-(R_HCR_H)$ - bzw.  $-(CH_2)_mH$  bzw.  $-(CHR_H)_mH$  bzw.  $-(-(R_HCR_H)H$  werden die CF-Bindungen in den direkt daran gebundenen Perfluoralkylgruppen,  $-(CF_2)_n$ - bzw.  $-(CF_2)_nF$ - bzw.  $-(R_FCR_F)$ - bzw.  $-(CF_2)F$  bzw.  $-(CF_2)_nF$  bzw.  $-(R_FCR_F)F$ . (gegenüber den CF-Bindungen in den reinen Perfluorcarbonen) noch verstärkt. Intramolekulare HF-Abspaltungen unter Ausbildung fluorolefinischer Doppelbindungen finden nicht statt. Damit sind für den erfundungsgemäßen Verwendungszweck als reibungsmindernde Additive in hochbelasteten Ölen auch Korrosionserscheinungen ausgeschlossen.

Die Synthese dieser Verbindungsklasse im technischen Maßstabe verläuft einfach (s. Anhang: Beispiele für Synthesen semifluorierter Diblock- und Triblock-Alkane). Die Verwendung als Additive in den Schmiermitteln erfolgt im Bereich von vorzugsweise 0,1-10 gew.% und dabei vorzugsweise in geschlossenen Systemen. Damit sind auch Probleme der ökologischen Belastung unwesentlich bzw. nicht relevant.

Die erfundungsgemäßen semifluorierten Alkane besitzen amphiphilen Charakter. Insbesondere zeichnen sich Verbindungen des Types  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  durch niedrige Grenzflächenspannungen (50-58 mN/m bei 20 °C) und außerordentlich niedrige Oberflächenspannungen (15-22 mN/m bei 20 °C) aus, dadurch bedingt, daß an dem einen Molekülende die oliophoben bzw. lipophoben  $R_F$ -Gruppen und am anderen Ende die oliphilen bzw. lipophilen  $R_H$ -Gruppen gebunden sind. Dieses amphiphile, grenzflächenaktive Verhalten bewirkt, daß im Falle der Lösungen in Paraffinen oder Kohlenwasserstoff-Wachsen oder auch Silikonölen an den Grenzflächen dieser Systeme sich die  $R_FR_Hs$  dergestalt anordnen, daß ihr  $R_H$ -Teil in das Kohlenwasserstoff-haltige Lösungsmittel hineinragt, während der olephobe  $R_F$ -Teil nach außen geordnet ist. Eine solche Anordnung ist aber auch im Falle der Diblock-Verbindungen  $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$  gegeben, da in längerkettenigen Monokülen durch die sterische Anordnung des Moleküls die  $R_F$ -Gruppen beider Enden sich einseitig gegen das langkettige Alkan-Bindeglied anordnen. Damit ergibt sich die Reibungsminderung an Metallocerflächen oder keramischen Oberflächen oder polymeren Kohlenstoff-Fasern bzw. -Gebilden etc. Weiterhin ergibt sich damit auch ein Sperrsicht-Effekt gegenüber dem Austreten von flüchtigen Lösungsmittel-Molekülen durch diese Grenzschichten.

Wie eingangs erwähnt, nimmt die Löslichkeit in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten mit hohem Alkylgruppen-Anteil, und damit auch in Silikonölen, im Falle der  $R_FR_Hs$  mit steigendem  $R_H$ -Anteil und fallendem  $R_F$ -Anteil zu.

Beispielsweise sind die Verbindungen  $C_2F_5C_8H_{17}$  ( $K_p$  160 °C),  $C_4F_9C_5H_{11}$  ( $K_p$  131 °C),  $C_6F_{13}C_8H_{17}$  ( $K_{p20}$  104 °C),  $C_{10}F_{21}C_{12}H_{25}$  ( $F_p$  64 °C) und  $C_{12}F_{25}C_{20}H_{41}$  ( $F_p$  98 °C) für den angegebenen Verwendungszweck und bei der angegebenen Konzentration (0,1-10 gew.%) gut löslich. Damit ist auch prinzipiell der Zusatz dieser reibungsmindernden Additive in Vergaser- und Dieselfahrzeugen gegeben, unter der Voraussetzung, daß entsprechend niedrig siedende  $R_FR_Hs$  verwendet werden.

Durch den zuvor beschriebenen Sperrsicht-Effekt, infolge der Orientierung der semifluorierten Alkane in der Grenzfläche, wird auch die Entflammbarkeit von Kraft- bzw. Betriebsstoffen herabgesetzt.

Die erfundungsgemäßen Additive finden vorrangig in Schmierölen und Wachsen für geschlossene Systeme Verwendung finden.

Daraus ergibt sich der Einsatz der Additive z.B. für Motor-, Getriebe-, Hydraulik- und Kompressoröle.

Mit der Verbesserung der Schmierung ergeben sich verlängerte Betriebs- und Wartungszeiten entsprechend behandelter Baugruppen, Systeme bzw. Aggregate sowie auch die Einsparung von Betriebs- und Kraftstoffen.

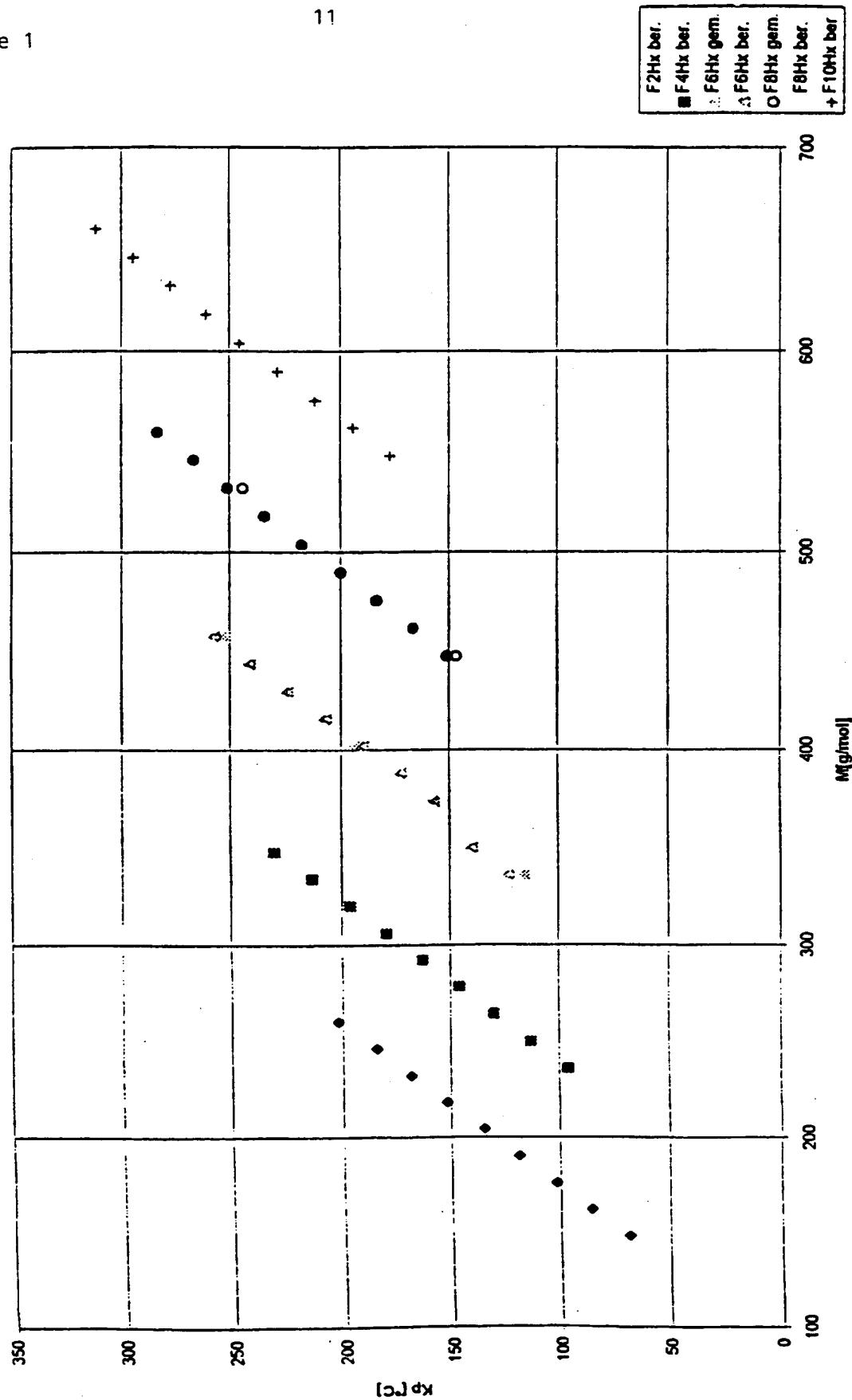
Als Schmiermittel, die auch bei sehr niedrigen Temperaturen noch wirksam sind, können entsprechend niedrig siedende erfundungsgemäße semifluorierte Alkane (Tab. 1 und 2) direkt, d.h. ohne zusätzliches Schmiermittel, oder auch als Additive verwendet werden.

### Literatur

- [1] H. Meinert, A. Knoblich, Biomat. Art. Cells & Immob. Biotech., 21 (1993) 583
- [2] H. Meinert, Fluorine in Medicine in the 21st Century, Manchester (1994), paper 23
- [3] R.J. Twieg et al., Macromolecules 18 (1985) 1361
- [4] J. Höpken et al., Macromol. Chem. 189 (1988) 911
- [5] K. von Werner, DE 39 25 525 A1 (1989)
- [6] Organikum, Autorenkollektiv, Dtsch. Verlag der Wissenschaften, Berlin (1977) 363
- [7] H. Meinert DE 42 05 341 A1 (1992) / WO 93/16974 A1 (1993)
- [8] L.C. Clark US Pat. 4.490.351 (1984) / EP 0 112 658 A2 (1984)
- [9] H. Meinert US Pat. A-5.397.805 (1995) / EP 0 493 677 A3 (1991) / DE 41 00 059 A (1994)
- [10] H. Meinert DE 42 11 958 A1 (1992) / EP 0 563 446 A1 (1992)
- [11] S. Chang et al., Am. J. Ophthalmol. 103 (1987) 29  
S. Chang et al., Am. J. Ophthalmol. 103 (1987) 38  
S. Chang et al., Ophthalmology 96 (1989) 785
- [12] G.A. Peyman et al., Internal Tamponade in Vitreoretinal Surgery, Ravenna (1994), paper 33
- [13] D.C. White US Pat. A-4366169
- [14] R.E. Moore GB 2087882 A (1982)
- [15] E. Borgarello EP 29 66 61 A
- [16] U. Groß et al. DE 41 27 442 (1991)
- [17] U. Groß et al. DE 42 21 255 (1992)
- [18] D. Prescher et al. DD 207310 A3 (1984)
- [19] P.A. Thiessen et al. DD 289424 A7 (1991)
- [20] R.C. Bowers et al., Lubric. Engng. 12 (1956) 245
- [21] V.S. Isakovich et al., Trenie Iznos 13 (1992) 306
- [22] W.R. Jones et al., NASA-Report TM-87284 (1986)
- [23] S. Mori, W. Morales, Wear 132 (1989) 111
- [24] K. von Werner, EP 0 545 174 A1 (1993)
- [25] D.L. Cho, H. Yasuda, J. Appl. Polymer Sci.: Appl. Polymer Symp. 42 (1988) 139

Tabelle 1

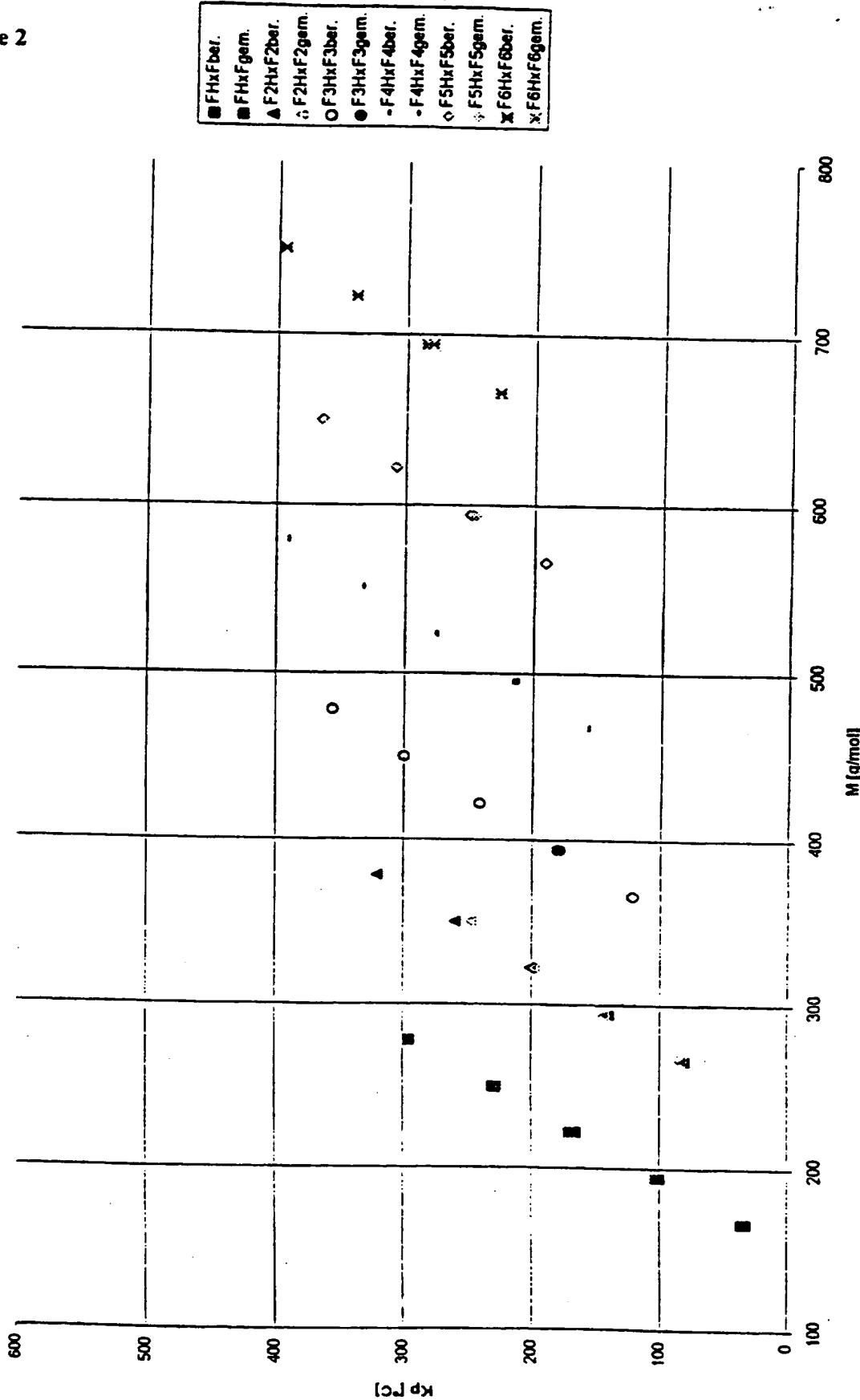
Siedepunkte von Diblock-Verbindungen des Typs  $R_1R_2H_x$   
wobei  $R_2H_x$  mit  $x = 2-10$  (gemessen und berechnet)



12

Tabelle 2

Siedepunkte von Triblock-Verbindungen des Typs  $R_fR_HR_f$ ,  
wobei  $R_H$  mit  $x=2,4,6,8,(10)$  (gemessen und berechnet)



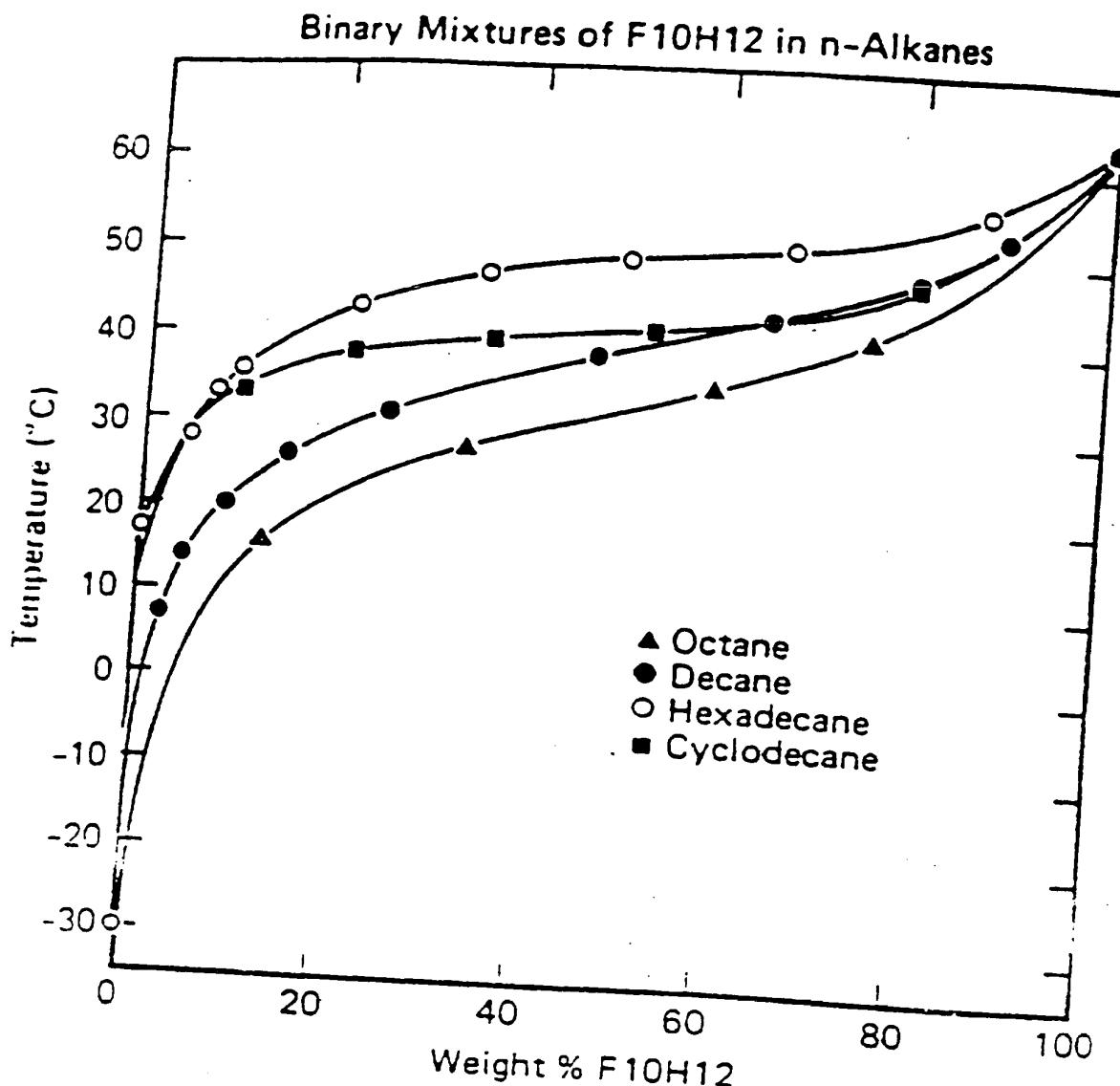
**Tabelle 3**

Grenzflächen- und Oberflächenspannung von Silikonöl, semifluoriertem Alkan und deren Mischungen

	Grenzflächenspannung gegen Wasser in mN/m (24 °C)	Oberflächenspannung in mN/m (24 °C)
Silikonöl 1000 mPa s	23,3	22,2
C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	49,0	21,1
1:1-Mischung (Silikonöl 1000 / C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> )	26,6	20,9

**Tabelle 4**

Phasendiagramme von  $C_{10}F_{21}C_{12}H_{25}$ , (abgekürzt:  $F_{10}H_{12}$ ), in Oktan, Dekan, Hexadecan und Cyclodekan nach [3]



**Anhang****Beispiele für Synthesen semifluorierter Diblock- und Triblock-Alkane****Darstellung semifluorierter Diblock- und Triblock-Alkane****Beispiel 1**

Nach [5] werden in einem Vierhalskolben mit 250 cm<sup>3</sup> Inhalt, der mit Tropftrichter (mit Ümgang zum Druckausgleich), Flügelührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Rückenschlagventil ausgestattet ist, unter Argon 1.82 g (0.075 mol) Magnesiumspäne in 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Di-n-propylether vorgelegt und mit einigen Tropfen Methyliodid unter leichtem Erwärmen aktiviert. Die Temperatur wird auf 80 °C erhöht, während eine Mischung aus 23,7 g (0,05 mol) C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I und 60 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Di-n-propylether innerhalb 1 Stunde unter kräftigem Rühren zugetropft wird. Anschließend wird die Mischung 9 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann auf 10 °C abgekühlt, mit 100 cm<sup>3</sup> 5gew.-%iger wäßriger Salzsäure hydrolysiert, bis sich das überschüssige Magnesium abgelöst hat. Nun wird die Etherphase abgetrennt und mit einem Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Der so erhaltene ölige Rückstand wird mit 30 cm<sup>3</sup> Chloroform versetzt und 1 Stunde bei 0 °C stehengelassen. Das aus der Mischung abgeschiedene feste Produkt wird abgesaugt und im Exsikator getrocknet. Es werden 11.0 g C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>F<sub>13</sub> als fast farblose Kristalle erhalten, die einen Schmelzpunkt von 48 °C aufweisen. Die Ausbeute beträgt 63.2 % des theoretischen Wertes.

Vermittelt Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt (in CDCl<sub>3</sub>-Lösung, mit Tetramethylsilan als internen Standard):

<sup>1</sup>H-NMR: 2.11 ppm (CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.72 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

**Beispiel 2**

Nach [5] wird verfahren wie in Beispiel 1 angegeben, wobei folgende Stoffe eingesetzt werden:

1.82 g (0,075 mol) Magnesiumspäne  
28.7 g (0,05 mol) C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I  
70 cm<sup>3</sup> wasserfreier Di-n-propylether

Nach der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure wird das Gemisch filtriert, das Rohprodukt mit Wasser gewaschen und im Exsikator getrocknet, anschließend aus Chloroform umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Es werden 14.9 g farbloser Blättchen der Verbindung C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub> erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93 °C aufweisen. Die Ausbeute beträgt 66.8 % des theoretischen Wertes.

Bei der Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt:

<sup>1</sup>H-NMR: 2.12 ppm [CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J(HF) = 18.2 Hz], 1.73 ppm (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR: 31.17 ppm [ $\text{CF}_2\text{CH}_2$ ,  $J(\text{CF}) = 22.6 \text{ Hz}$ ], 20.37 ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )

### Beispiel 3

Nach [5] wird verfahren wie in Beispiel 2 beschrieben, jedoch werden nach der Aktivierung der Magnesiumspäne mit Methyliodid dem Reaktionsansatz 93.6 mg (0,143 mmol) der Verbindung  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{CoCl}_2$  als Katalysator zugesetzt. Nach dem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Chloroform und Vakuumtrocknung, wie in Beispiel 2 beschrieben, werden 16.6 g der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4\text{C}_8\text{F}_{17}$  erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93 °C aufweist. Die erhaltene Menge entspricht 74.1 % des theoretischen Wertes.

Die Kernresonanz-Spektralanalyse ergibt die gleichen Werte, wie unter Beispiel 2 angegeben.

### Beispiel 4

Es wird wiederum gearbeitet, wie in Beispiel 2 angegeben, jedoch werden nach der Aktivierung der Magnesiumspäne dem Reaktionsansatz 2.2 g [0,005 mol = 10 Mol-%, bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ ] von der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH} = \text{CH}_2$  zusammen mit dem Gemisch aus wasserfreiem Di-n-propylether und der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$  zugesetzt. Nach Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Chloroform und Vakuumtrocknung werden 17.5 g der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4\text{C}_8\text{F}_{17}$  erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93 °C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 78,1 % des theoretischen Wertes.

Durch Kernresonanz-Spektralanalyse werden die gleichen Werte ermittelt, wie unter Beispiel 2 angegeben.

Nach Filtration des Rohproduktes wird aus dem Filtrat die Di-n-propylether enthaltende Phase abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die gaschromatographische Analyse der so erhaltenen Etherlösung ergibt einen Gehalt von 2.31 g der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH} = \text{CH}_2$ . Die ursprünglich eingesetzten 2.2 g dieser Verbindung bleiben offensichtlich unverändert, sie wirken also als Katalysator. darüber hinaus entsteht eine geringe Menge der gleichen Verbindung während der Umsetzung mit Magnesium aus dem Perfluorooctylethyliodid.

### Beispiel 5

Nach [5] wird gearbeitet, wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei folgende Stoffe eingesetzt werden:

1.82 g (0.075 mol) Magnesiumspäne  
 30.1 g (0.05 mol)  $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4\text{I}$   
 70 cm<sup>3</sup> wasserfreier Di-n-propylether

Nach der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure wird das Gemisch filtriert, das abgefilterte Rohprodukt mit Wasser gewaschen und im Exsikator getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform und Trocknen im Vakuum werden 14.3 g der Verbindung  $\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_8\text{C}_8\text{F}_{17}$  als farblose Blättchen erhalten, die einen Schmelzpunkt von 84.5 °C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 60.1 % des theoretischen Wertes.

Bei der Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt:

Zuordnung:  $C_8F_{17}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C_8F_{17}$

$^1H$ -NMR: (1)/(8) 2.01 ppm, (2)/(7) 1.62 ppm, (3)/(4)/(5) und (6) 1.38 ppm

$^{13}C$ -NMR: (1)/(8) 31.21 ppm, [ $J(CF) = 22.1$  Hz], (2)/(7) 20.34 ppm, (3)/(4)/(5) und (6) 29.17 ppm

### Beispiel 6

Nach [5] wird gearbeitet wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden anstelle der Verbindung  $C_8F_{17}CH = CH_2$  nach Aktivierung der Magnesiumspäne 1.2 g [0.0025 mol = 5 Mol-%, bezogen auf eingesetzte Verbindung  $C_8F_{17}(CH_2)_4$ ] von der Verbindung  $C_8F_{17}(CH_2)_2CH = CH_2$  als Katalysator zugesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 16.2 g der Verbindung  $C_8F_{17}(CH_2)_8C_8F_{17}$  erhalten, die einen Schmelzpunkt von 84.5 °C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 68.2 % der theoretisch zu erhaltenden Ausbeute.

### Beispiel 7

#### Darstellung semifluorierter Diblock-Alkane nach [1]

2 mmol Perfluoralkylhalogenid und 4 mmol Alken(1) wurden in 15 ml Octan gelöst, mit Argon entgast und auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurden 150 mg Azo-iso-butyronitril innerhalb von 30 min verteilt auf mehrere Portionen zugegeben. Dabei trat eine leichte Gelbfärbung der Lösung auf. Anschließend wurde das Gemisch destillativ getrennt. Die gewünschten Verbindungen der Art  $R_F-CHI-CH_2-R_F$  ließen sich bei einem verminderten Druck von < 0.5 mbar destillieren. Die Ausbeute betrug 85 bis 90 % bezogen auf die eingesetzte Menge Perfluoralkylhalogenid bei den Iodiden und 22 % bei den Bromiden.

#### Reduktion der Perfluoralkylalkylhalogenide

6.6 mmol Perfluoralkylalkylhalogenid wurden in 15 ml Diethylether gelöst und 5 ml Essigsäure zugegeben. Das Gemisch wurde auf 50 °C erhitzt und langsam 4 mmol Zink zugegeben. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Dabei ließen sich bis zu 68 % eines Gemisches aus semifluorierten Alkanen und Alkenen (5:1) und etwa 10 % des Dimerierungsproduktes isolieren.

### Beispiel 8

#### Darstellung semifluorierter Triblock-Alkane nach [1]

Zu 30 n-Dibutylether und 4 g Magnesium wurden bei 60 °C 4 g  $C_6F_{13}C_2H_5$  zugegeben, die Temperatur auf 120 °C erhöht. Danach wurden 40 g  $C_6F_{13}C_2H_5I$  gelöst in n-Dibutylether zugegeben. Nach ca. 90 Minuten hatte die Lösung eine tiefschwarze Farbe, die nach einiger Zeit wieder verschwand. Danach wurde das Gemisch filtriert und vorsichtig Wasser hinzugegeben, die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Die höchstsiedenden Fraktionen wurden über Nacht in den Eisschrank bei -20 °C gestellt. Dabei fiel  $C_6F_{13}C_4H_8C_6F_{13}$  als weißer Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

#### Darstellung mit Lithiumbutyl

3 g  $C_6F_{13}C_2H_4$  und 4 ml 1.6m Lithiumbuthyl in Hexan wurden in 5 ml Hexan gegeben und auf 60 °C erhitzt. Nach ca. 10 Minuten begann ein weißer Niederschlag auszufallen. Die Temperatur wurde noch für 50 Minuten belassen. Danach wurde vorsichtig Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Danach wurde analog der Umsetzung mit Magnesium verfahren. Das Produktionsverhältnis von  $R_F R_H R_H R_F$  zu  $R_F R_H - Bu$  wurde mittels GC bestimmt. Als Standard wurde Perfluordekalin verwendet. Die Gesamtausbeute betrug 3.1 g (85%).

Die Verbindungen wurden durch Vergleich mit den bekannten Substanzen mittels GC, MS und  $^1H$ -NMR identifiziert.

#### Beispiel 9

Nach [4] erfolgt die Synthese von  $F(CF_2)_{12}(CH_2)_nH$  ( $n = 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20$ ),  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_8(CF_2)_{10}F$  und  $F(CF_2)_{12}(CH_2)_{10}(CF_2)_{12}F$ , indem durch radikalische Addition Perfluordecyliodid oder Perfluordodecyliodid mit den entsprechenden Alkenen oder Dialkenen umgesetzt und das entsprechende Perfluoralkyliodid abschließend mit Tributylzinnhydrid und AIBN in Toluol reduziert wird.

#### Beispiel 10

Nach [6] wird analog Beispiel 9 zunächst das Perfluoralkyliodid gebildet, danach erfolgt aber die Reduktion zum semifluorierten Alkan,  $R_F R_H$  bzw.  $R_F R_H R_F$ , mittels Palladiumkohle oder Platin-oxid als Katalysator mit Wasserstoff bei 4 bar im Autoklaven.

19  
Patentansprüche

1. Semifluorierte Alkane der allgemeinen Formeln  
 $R_F R_H$  und  $R_F R_H R_F$   
 wobei  $R_F$  eine lineare oder verzweigte Perfluoralkyl-Gruppe und  $R_H$  eine lineare oder verzweigte, gesättigte (Kohlenwasserstoff)-Alkyl-Gruppe ist.
2. Semifluorierte Alkane nach Anspruch 1, wobei die unverzweigten semifluorierten Alkane die Formeln  
 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$   
 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$  mit  $n = 1 - 20$   
 $m = 3 - 20$   
 besitzen.
3. Semifluorierte Alkane nach Anspruch 1 und 2, wobei die verzweigten semifluorierten Alkane innerhalb der Perfluoralkyl-Gruppen auch - $FCX_2$ - -Einheiten  
 mit  $X = C_2F_5, C_3F_7$  oder  $C_4F_9$   
 sowie innerhalb der Alkyl-Gruppen auch - $HCY_2$ - -Einheiten  
 mit  $Y = C_2H_5, C_3H_7$  oder  $C_4H_9$   
 enthalten.
4. Semifluorierte Alkane nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei innerhalb einer Perfluoralkyl-Kette auch eine - $CX_2$ - -Gruppe, sowie innerhalb einer Alkyl-Kette auch eine - $CY_2$ - -Gruppe enthalten sein kann.
5. Semifluorierte Alkane nach Ansprüchen 1 bis 4, wobei endständig im Molekül anstelle der Perfluoralkyl-Gruppe  $F_3C-$  auch eine  $FCX_2-$  oder  $F_2CX-$  -Gruppe gebunden sein kann und ebenso endständig im Molekül anstelle der Alkyl-Gruppe  $H_3C-$  auch eine  $HCY_2-$  oder  $H_2CY-$  -Gruppe gebunden sein kann.
6. Semifluorierte Alkane nach Ansprüchen 1 bis 5, wobei im Falle aller genannten Isomeren, das heißt linearen oder verzweigten semifluorierten Alkane, stets die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome im Perfluoralkyl-Teil bzw. in den Perfluoralkyl-Teilen wie vorgegeben in den Grenzen von  $n = 1 - 20$  bleibt, sowie im Alkyl-Teil die Zahl der Kohlenstoffatome in den vorgegebenen Grenzen von  $m = 3 - 20$  bleibt.
7. Semifluorierte Alkane, gekennzeichnet als farblose Flüssigkeiten oder farblose Festkörper mit Dichten von 1.1 bis 1.7 g/cm<sup>3</sup>, wobei die flüssigen Vertreter relativ hohe Grenzflächenspannungen gegen Wasser (50 - 65 mN/m bei 20° C), sehr niedrige Oberflächenspannungen (15 - 30 mN/m bei 20° C), sehr hohe Löslichkeiten für Gase ( $O_2$  ca. 40-50 vol.%,  $CO_2$  ca. 130-150 vol.%) und sehr niedrige CST-Werte ( $\leq 0^{\circ}C$ ) besitzen.
8. Semifluorierte Alkane nach Ansprüchen 1 bis 7, gekennzeichnet durch sehr reine Verbindungen, welche nicht zur intramolekularen HF-Abspaltung führen und welche chemisch und physiologisch inert und somit untoxisch sind.
9. Medizinisches Hilfsmittel, gekennzeichnet durch ein semifluoriertes Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

20

10. Hilfsmittel für die Augenheilkunde, gekennzeichnet durch ein semifluoriertes Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei jedoch im Perfluoralkyl-Teil bzw. in den Perfluoralkyl-Teilen die Zahl der Kohlenstoffatome  $n = 3 - 20$  ist.

11. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Glaskörpersubstitut.

12. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Netzhautentfaltungsmittel.

13. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Hilfsmittel bei der Laserkoagulation an der Netzhaut.

14. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Lösungsmittel für in der Augenheilkunde verwendbare Arzneimittel.

15. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Neutz hautentfaltungsmittel, welches ein homogenes Gemisch aus wenigstens einem für die Netzhautentfaltung verwendbaren Perfluorcarbon und wenigstens einem semifluorierten Alkan gemäß Anspruch 10 ist.

16. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als postoperative Netzhauttamponade.

17. Hilfsmittel nach Anspruch 16, gekennzeichnet durch eine homogene Lösung wenigstens eines semifluorierten Alkans gemäß Anspruch 10 in Silikonöl.

18. Hilfsmittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Verdünnungs- und/oder Auswaschmittel für Silikonöl nach einer Silikonöl-Netzhauttamponade.

19. Hilfsmittel nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß in dem wenigstens einen semifluorierten Alkan gemäß Anspruch 10 wenigstens ein Perfluorcarbon gelöst ist.

20. Hilfsmittel nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Dermatikum.

21. Hilfsmittel nach Anspruch 20, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Gas-transportierendes Dermatikum.

22. Hilfsmittel nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein semifluoriertes Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 mit einem biokompatiblen Emulgator eine wässrige Emulsion mit hoher Gaslöslichkeit bildet.

23. Hilfsmittel nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Intubations-Flüssigkeits-Beatmungsmittel.

24. Hilfsmittel nach Anspruch 23, gekennzeichnet, durch wenigstens eines der semifluorierten Alkane mit der allgemeinen Formel  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  oder  $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_n$ , so z. B. die Verbindungen  $C_6F_{13}C_8H_{17}$ ,  $C_4F_9C_5H_{11}$ ,  $C_2F_5C_8H_{17}$ , oder  $C_4F_9C_8H_{16}C_4F_9$ .

25. Schmiermittel, gekennzeichnet durch wenigstens ein semifluoriertes Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

26. Schmiermittelzusatz, gekennzeichnet durch wenigstens ein semifluoriertes Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

27. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung eines medizinischen Hilfsmittels.

28. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines Hilfsmittels für die Augenheilkunde.

29. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines Glaskörpersubstituts.

30. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines Netzhautentfaltungsmittels.

31. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines bei der Laserkoagulation an der Netzhaut eingesetzten Hilfsmittels.

32. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines Lösungsmittels für in der Augenheilkunde verwendbare Arzneimittel.

33. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines homogenen Gemisches aus wenigstens einem für die Netzhautentfaltung verwendbaren Perfluorcarbon und dem semifluorierten Alkan.

34. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung einer postoperativen Netzhauttamponade.

35. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung einer homogenen Lösung des semifluorierten Alkans in Silikonöl.

36. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach Anspruch 10 für die Herstellung eines Verdünnungs- und/oder Auswaschmittels für Silikonöl nach einer Silikonöl-Netzhauttamponade.

37. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung eines Dermatikums.

38. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung einer wässrigen Emulsion aus dem semifluorierten Alkan und einem biokompatiblen Emulgator (ggf. unter Zusatz osmotisch und onkotisch wirksamer Stoffe). vorzüglich geeignet zum Gastransport, z.B. in biologischen Systemen.

39. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung eines Intubations-Flüssigkeits-Beatmungsmittels.

**ERSATZBLATT (REGEL 26)**

40. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung eines Schmiermittels.

41. Verwendung eines semifluorierten Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Herstellung eines Schmiermittelzusatzes.

42. Verfahren zur Herstellung eines semifluorierten Alkans gemäß Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Perfluoralkyliodide mit Alkenen oder  $\alpha,\omega$ -Dienen nach HI-Eliminierung und abschließender Hydrierung umgesetzt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No  
PCT/EP 96/03542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07C19/08 A61K31/02 C10M105/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 563 446 A (PHARMPUR GMBH) 6 October 1993 cited in the application see the whole document ---	1,2, 9-19, 27-34
X	DE 39 25 525 A (HOECHST AG) 7 February 1991 cited in the application see the whole document ---	1,2,25, 40
X	EP 0 444 752 A (ENICHEM SINTESI) 4 September 1991 see the whole document ---	1,2,25, 40
X	DE 38 16 467 A (HITACHI LTD ) 8 December 1988 see claims; table 2 ---	1,2 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

15 January 1997

Date of mailing of the international search report

24.01.97

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/03542

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 997 505 A (E.T. MCBEE ET AL.) 22 August 1961 see column 6, line 41 - line 42 ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 2, 9 July 1984 Columbus, Ohio, US; abstract no. 007909, TWIEG R ET AL: "Synthesis and characterization of perfluoroalkylalkanes (PFAA) as models for semiflexible polymers" XP002022708 see abstract & POLYM. PREPR. (AM. CHEM. SOC., DIV. POLYM. CHEM.) (ACPPAY,00323934);84; VOL.25 (1); PP.154-5, IBM RES. LAB.;SAN JOSE; 95193; CA; USA (US). -----	1,2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 96/03542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0563446	06-10-93	DE-A-	4211958	21-10-93
		US-A-	5441733	15-08-95
DE-A-3925525	07-02-91	NONE		
EP-A-0444752	04-09-91	IT-B-	1241402	14-01-94
		CA-A-	2037391	03-09-91
		JP-A-	4211621	03-08-92
		NO-B-	176355	12-12-94
		US-A-	5423994	13-06-95
		US-A-	5202041	13-04-93
DE-A-3816467	08-12-88	JP-A-	63281218	17-11-88
US-A-2997505	22-08-61	NONE		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. des Aktenzeichen

PCT/EP 96/03542

**A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes**  
 IPK 6 C07C19/08 A61K31/02 C10M105/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
 IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 563 446 A (PHARMPUR GMBH) 6.Okttober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1.2. 9-19, 27-34
X	DE 39 25 525 A (HOECHST AG) 7.Februar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2,25, 40
X	EP 0 444 752 A (ENICHEM SINTESI) 4.September 1991 siehe das ganze Dokument ---	1,2,25, 40
X	DE 38 16 467 A (HITACHI LTD ) 8.Dezember 1988 siehe Ansprüche; Tabelle 2 ---	1,2
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfahrung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfahrung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfahrung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15.Januar 1997

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

24.01.97

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonnevalle, E

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/03542

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Nr. Zeugene	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2 997 505 A (E.T. MCBEE ET AL.) 22.August 1961 siehe Spalte 6, Zeile 41 - Zeile 42 ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 2, 9.Juli 1984 Columbus, Ohio, US; abstract no. 007909, TWIEG R ET AL: "Synthesis and characterization of perfluoroalkylalkanes (PFAA) as models for semiflexible polymers" XP002022708 siehe Zusammenfassung & POLYM. PREPR. (AM. CHEM. SOC., DIV. POLYM. CHEM.) (ACPPAY, 00323934);84; VOL.25 (1); PP.154-5, IBM RES. LAB.; SAN JOSE; 95193; CA; USA (US), -----	1,2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 96/03542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0563446	06-10-93	DE-A- 4211958 US-A- 5441733	21-10-93 15-08-95
DE-A-3925525	07-02-91	KEINE	
EP-A-0444752	04-09-91	IT-B- 1241402 CA-A- 2037391 JP-A- 4211621 NO-B- 176355 US-A- 5423994 US-A- 5202041	14-01-94 03-09-91 03-08-92 12-12-94 13-06-95 13-04-93
DE-A-3816467	08-12-88	JP-A- 63281218	17-11-88
US-A-2997505	22-08-61	KEINE	